Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case Report Open Access

Tumoră neuroendocrină de pancreas nonfuncțională descoperită la investigarea unei metastaze hepatice.

Eugen TÂRCOVEANU[1,4], Nuțu VLAD[1,4], Mihai DANCIU[2,4], Corina LUPAȘCU - URSULESCU[3,4], Felicia CRUMPEI[3], Iuliana ŞTREANGĂ[1], Valeria BĂTRÂNEAC[1], Delia Florina RUSU ANDRIEŞI[1,4], Cristian LUPAȘCU

1.First Surgical Clinic, 2. Department of Pathology, 3, Department of Radiology. "St. Spiridon" Emergency University Hospital Iasi, 4. "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania,

Abstract. Non-functional pancreatic neuroendocrine tumor found to investigate liver metastasis.
Pancreatic neuroendocrine tumors (TNEP) are part of the gastroenterocancreatic neuroendocrine tumors (TNE-GEP), a heterogeneous group of neoplasms of neuroendocrine cell origin (CNE) spread throughout the digestive tract. TNEPs that are not associated with excessive hormone levels or a characteristic clinical syndrome are considered non-functional. A large proportion of non-functional TNEs are accidentally diagnosed during investigations for another pathology. They usually become symptomatic after the onset of liver metastases. We present the case of a patient, aged 31, without significant history, who is being referred to the I Surgery Clinic in Iași for epigastric pain, nausea. The inspection shows a tumor formation of 10 cm located in the right hypochondrium and epigastrium. Biologically there is secondary anemia. Abdominal ultrasound reveals in the epigastrium a inhomogeneous, well-defined, well-vascularized formation of 131 / 66mm, which occupies the left hepatic lobe and compresses the stomach at the antral level. CT examination shows an expansive malignant left hepatic lobe formation and a solid lesion located between the fourth portion of the duodenum and the lower edge of the pancreas with suspected GIST. Surgery is performed, through a classical approach, and a tumor formation of 12x12cm is observed, which occupies segment II and III of the liver. Exploration of the submezocolic space, in the vicinity of the duodeno-jejunal angle, on the lower edge of the pancreas, shows an encapsulated 4x3cm formation, which is excised keeping the integrity of the duodenal wall. Intraoperative histopathological examination suspects pancreatic neuroendocrine tumor. Left RO hepatectomy with Habib forceps is performed. The morphological and immunohistochemical aspect corresponds to ganglionic and hepatic metastases of well-differentiated neuroendocrine tumor G2 (low grade) possible with pancreatic starting point, with intensely positive synaptophysin and chromogranin, and Ki67 is 5% .. Postoperative evolution of the patient is simple, discharge of the patient being referred to the oncology service for specialized treatment. At 5 months postoperatively, a contrast-enhanced CT scan shows no recurrences. Tumor markers for TNEP are negative. The patient is proposed for adjuvant treatment with somatostatin.We presented a young patient with atypical symptoms, who is diagnosed with a liver tumor that turns out to be a metastasis of TNEP. The patient should be monitored for life and will receive personalized adjuvant chemotherapy.

Introducere

Tumorile neuroendocrine pancreatice (TNEP) fac parte din tumorile neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (TNE-GEP), grup eterogen de neoplazii cu origine din celulele neuroendocrine (CNE) răspândite în întregul tract digestiv [1].

TNEP care nu sunt asociate cu niveluri hormonale în exces sau un sindrom clinic recognoscibil sunt considerate nefuncționale.O mare parte din TNE nonfuncționale sunt diagnosticate accidental în timpul unor investigații pentru o altă

Corespondent author: Nuțu Vlad, Department of General Surgery, Faculty of Medicine,"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania; E-mail: nutu.vlad@gmil.com

Received June 17, 2021; **Accepted** September 14, 2021**;** **Published** December 28,2021.

Citation:.Târcoveanu E., Vlad N., Danciu M., Lupașcu Ursulescu Corina, Crumpei Felicia, Ştreangă Iuliana, Bătrâneac Valeria , Rusu Andrieşi Delia Florina, Lupașcu Cr.: **Non-functional pancreatic neuroendocrine tumor found to investigate liver metastasis**. , [Article in Romanian]. Jurnalul de chirurgie [Journal of Surgery]. 2021; 17(4): 274 – 283. DOI:10.7438/JSURG.2021.04.07

Copyright: © 2021Târcoveanu E.et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

patologie. De obicei devin simptomatice după apariția metastazelor hepatice [2].

Descoperirea unei metastaze hepatice unice la un bolnav suspectat de un GIST duodenal, care s-a dovedit a fi o metastază de tumoră neuroendocrină pancreatică funcțională ne-a determinat sa publicăm cazul.

Prezentare de caz

Pacientul C.M.D.., în vârstă de 31 ani, mediul urban, fără antecedente semnificative, se prezintă în Clinica Chirurgie I Iași pentru dureri epigastrice, greţuri. La inspecție se evidențiază o formațiune tumorală de 10cm situată în hipocondrul drept și epigastru. Biologic se constată anemie secundară.

Ecografia relevă ficatul steatozic (184mm diametru) și în epigastru se descoperă o formațiune neomogenă, bine delimitată, bine vascularizată, de 131/66mm,aparținând lobului hepatic stâng, care comprimă stomacul la nivel antral (Fig 1).

Examenul CT arată o formațiune expansivă lob stâng heptic cu caractere imagistice ce pledează pentru malignitate și o leziune solidă parietală la nivelul porțiunii D4 a duodenului, predominant extraluminală (GIST?).

Se intervine chirurgical prin laparotomie mediană supra și subombilicală și se descoperă o formațiune tumorală fermă de 14/10/8cm, ce ocupă segmentul II și III al ficatului, cu o zonă deprimată centrală la care aderă un franj epiplooic (Fig. 2). Se practică hepatectomie stângă atipică cu pensa Habib, cu margini de securitate oncologică, cu rezecția ligamentului rotund și a epiloonului adicent, după descoperirea pedicului hepatic stâng care are o topografie și distribuție normală.

Explorarea spațiului submezocolic, în vecinătatea unghiului duodeno-jejunal, pe marginea inferioară a pancreasului, arată o formațiune de 3,2/2,6/1,7cm, încapsulată,



Fig 1. Ecografie abdominală: formațiune solidă, bine delimitată, neomogenă, bine vascularizată de 131/66 mm, ce aparține lobului stâng hepatic și comprimă antrul gastric.

care se excizează păstrând integritatea peretelui duodenal (Fig 3).

Examenul histopatologic extermporaneu suspectează o metastază de tumoră neuroendocrină pancreatică.

Examenul macroscopic al pieselor rezecate arată:
- lig rotund, adipos fără infiltrație tomorală,
- formațiune nodulară de 3,2/2,6/1,7 cm încapsulată cu capsula integră cu intinse sufuziuni hemoragice și țesut adipos atașat; pe secțiune se constată aspect solid, multinodular culoare alb cenușie cu arii gălbui și consistență crescută (Fig 3);
- fragment hepatic de 13,7/9,5/5,6 cm parțial acoperită de capsulă, cu epiploon atașat pe o zonă aderențială, deprimată, cu aspect solid pe secțiune, multinodulară, de aspect heterogen cu arii solide cenușii alternând cu zone gălbui, focare hemoragice și degenerări

chistice identificând central o arie cicatricială alb sidefie stelată de 1,3/1 cm.Există margine de securitate oncologică.

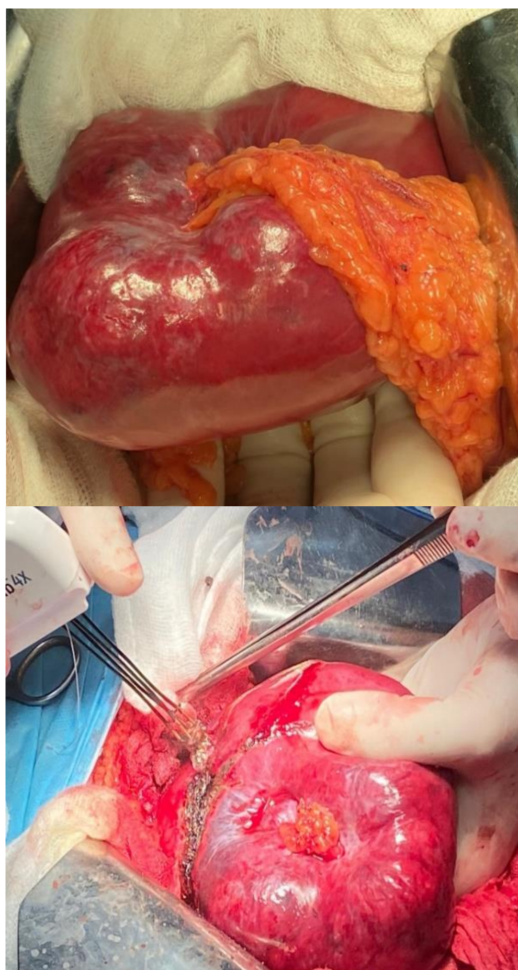


Fig. 2. Metastază hepatica fermă de 14/ 10/ 8cm, ce ocupă segmentul II și III IV al ficatului, cu o zonă deprimată centrală la care aderă un franj epiploic. Hepatectomie stângă cu pensa Habib

Examenul microscopic pe cupe seriate evidențiază:

- fragment de țesut adipos fără infiltrație tumoarlă;
- un limfonodul cu metastază totală de tumoră cu arhitectură insulară, coordonală, papilară și glandulară.Celulele tumorale sunt poligonale și cilindrice cu moderat pleomorfism cito-nuclear, unii nuclei sunt veziculoși cu cromatină granulară.Colorația albastru alcian nu evidențiază mucosecreție. Activitatea mitotică este redusă la o mitoză/2 mm^2.Stroma este redusă, focal având aspect sclerohialin.Se constată focare de necroză,tumorală, embolii tumorale în vasele din capsula limfonodulului;
- fragmentul hepatic prezintă o metastază tumorală cu morfologie tumorală similară celei descrise mai sus cu numeroase embolii tumorale în venele din spațiile porto – biliare și în venele centrolobulare (Fig. 4).

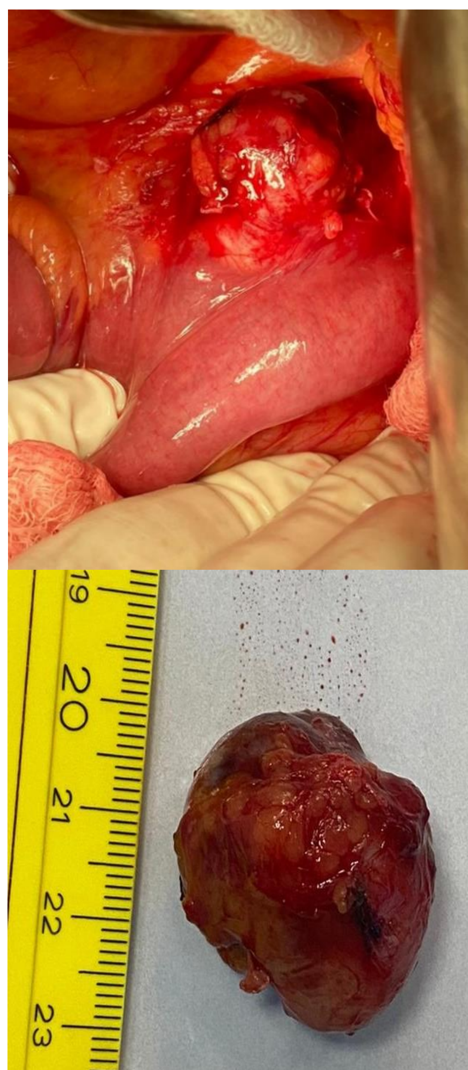


Fig 3. Tumoră aparent primitivă situată pe marginea inferioară a pancreasului în vecinătatea unghiului duodeno – jejunal. Piesa extirpată în condiții de securitate oncologică.

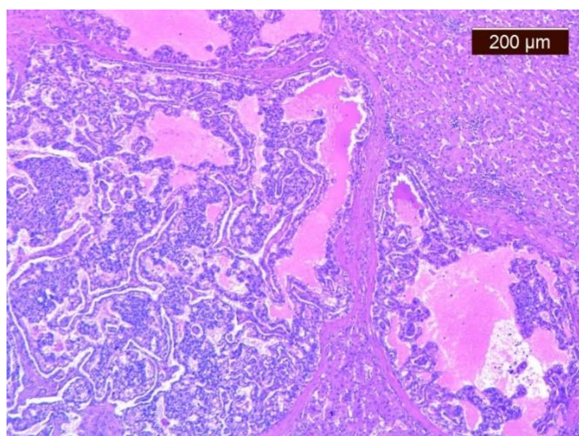


Fig 4. Examen microscopic HE X5 Metastază hepatică de tumoră neuro endocrină.

Examenul imunhistochimic arată :

a) CD 56 intens pozitiv difuz înmajoritatea celulelor tumorale hepatice (Fig 5);
b)

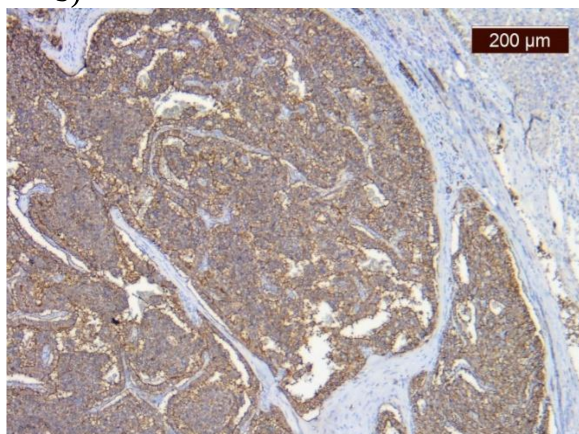


Fig. 5. Examen imunhistochimic X5 CD 56 intens pozitiv în metastaza hepatică.

c) Synaptophizy intens pozitiv în proliferarea tumorală hepetică (Fig 6);
d) Chromogranin intens și moderat pozitiv în celulele tumorale hepatice
e) CK7, CK AE1/AE3este intens pozitivă în celulele tumorale,
f) Vilin este intens pozitiv difuz în celule tumorale,
g) CD 117 este pozitiv difuz în celulele tumorale hepatice;
h) CD X2 moderat pozitiv în metastaza din limfonodul, negativ în metastaza hepatică.
i) CK 19 este moderat pozitiv în izolate grupuri de celule tumorale;
j) Glypcan -3, CK 20, HSA, AFP, TTF – 1, D 2-40, SAL 4, CD 30, p 53 negative în celule tumorale

Aspectul morfologic și imunohistochimic corespunde unor metastaze ganglionare și hepatice de tumoră neuroendocrină bine diferențiată G2 (de grad scăzut) posibil cu punct de plecare pancreatic, cu sinaptofizină și cromogranină intens pozitive, iar Ki67este 5% (Fig. 7).

Evoluție postoperatorie a pacientului este simplă, după externare pacientul fiind îndrumat spre serviciul de oncologie pentru tratament de specialitate. La 5 luni post-operator, un examen CT de control cu substanță de contrast nu evidențiază recidive. Markerii tumorali pentru TNEP sunt negativi. Bolnavul este propus pentru tratament adjuvant cu somatostatină.

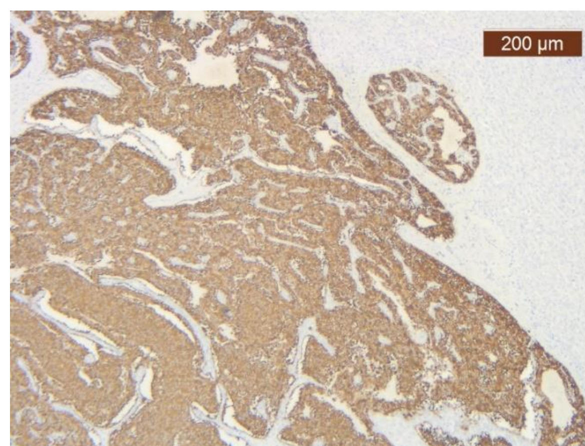


Fig. 6. Examen imunhistochimic X5 synaptofizin pozitivă în metataza hepatică 6

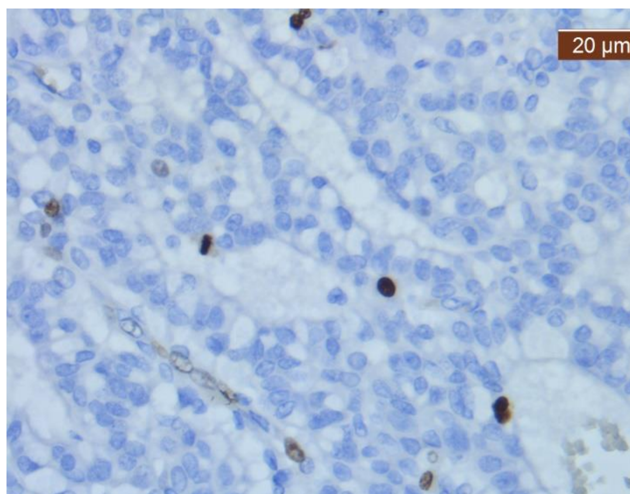


Fig. 7. Examen imunhistochimic KI 67 în tumoră 5mitoze pe câmp

Discuții

De-a lungul timpului au fost folosite diferite terminologii pentru definirea şi clasificarea TNE-GEP, care au dus la numeroase confuzii; astfel, TNE-GEP au fost asociate cu sindromul carcinoid şi, de aceea, denumite de Oberndorfer (1907) tumori carcinoide [1,4]. În 1963 Wiliams şi Sandler clasifică TNE în funcţie de localizare şi embriogeneză, în tumori ale intestinului primitiv anterior (foregut) (stomac, pancreas, duoden, primele anse jejunale), ale intestinului primitiv mijlociu (midgut) (ultimele anse jejunale, ileon, apendice, colon drept) şi ale intestinului primitv posterior (hindgut) (colon stâng şi rect) [3,4]. După teoretizarea denumirii sistemului APUD, s-a folosit pentru aceste tumori şi denumirea generică de APUD-oame, indiferent de localizarea digestivă sau extradigestivă. În 1980 Organizaţia Mondială a Sănătăţii (O.M.S.) reintroduce termenul de „carcinoid" pentru toate TNE-GEP cu excepţia insulinoamelor. Douăzeci de ani mai târziu, în 2000, O.M.S. revizuieşte din nou terminologia înlocuind termenul de carcinioid cu cel de tumori endocrine şi clasifică tumorile în funcţie de gradul de diferenţiere [4].În 2010, O.M.S. certifică termenul de neuroendocrin pentru nomenclatura acestor tumori şi simplifică clasificarea, folosind aceleaşi criterii histologice (numărul de mitoze / 10 hpf) şi imunohistochimice (indexul Ki 67) [1].

Tumorile neuroendocrine (TNE) pot fi clinic simptomatice (funcționale) sau silențioase (non-funcționale); ambele tipuri, de obicei, sintetizează mai mult de un peptid. Acestea pot avea o varietate largă de simptome și manifestări clinice. TNE sunt împărţite în două grupuri, ce au la bază caracteristicile histologice și rata de proliferare (Tabelul 1):

• Tumori neuroendocrine bine diferențiate – malignitate redusă
• Carcinom neuroendocrin slab diferențiat – malignitate crescută

Tabel I

Tabelul 1. Clasificarea TNE (OMS 2017) TNE bine diferențiate	**Indexul Ki67 ***	**Indexul mitotic**
Tumoră neuroendocrină (TNE) G1	<3 %	<2/10 HPF*
Tumoră neuroendocrină (TNE) G2	3-20%	2-20/10 HPF
Tumoră neuroendocrină (TNE) G3	>20%	>20 HPF

Cu toate acestea, pentru terminologia TNEP funcţionale este acceptată denumirea lor în funcţie de tipul de hormon secretat la care se adaugă sufixul „-om”: insulinom, gastrinom, VIP-om, glucagonom, somatostatinom, ACTH-om, GRF-om etc. Pentru TNEP nefuncţionale dar care exprimă imunohistichimic un anumit hormon, terminologia acceptată este „tumoră neuroendocrină pancreatică producătoare de” urmată de denumirea hormonului respectiv [1,4].

Din punct de vedere didactic TNEP se pot clasifica după mai multe criterii; astfel, **etiopatogenic**, TNEP se pot manifesta **sporadic** sau în contextul **sindroamelor MEN** (Multiple Endocrine Neoplasia). În funcţie de **tabloul clinic**, TNEP pot fi **simptomatice** sau **asimptomatice**. **Morfopatologic**, TNEP pot fi **unice** sau **multiple**, sub formă **tumorală** sau **difuză (hiperplazie difuză)** [1]. TNEP pot fi **secretante (funcţionale)** şi **nesecretante (nefuncţionale)**; cele funcţionale **produc în exces unul sau mai multe tipuri de hormoni / peptide,** determinând **un sindrom clinic caracteristic.** TNEP funcţionale **secretă de regulă mai mulţi hormoni** polipeptidici dar, printr-un mecanism neconunoscut, doar unul singur se manifestă clinic; de asemenea, ca urmare a producţei în exces a unui anume hormon, poate să apară hipersecreţia reglatorie a altor hormoni. Deşi TNEP nesecretante (nefuncţionale) nu sunt asociate cu un sindrom hormonal distinct, pot avea niveluri hormonale crescute în sânge sau imunoreactivitate în secţiunile de ţesut tumoral. În funcţie de criterii clinico-patologice (diferenţierea histomorfogenetică (atipii, activitate mitotică), prezenţa invaziei locale, vasculare sau perinervoase, prezenţa metastazelor) TNEP au fost clasificate în benigne, border-line, cu malignitate redusă şi cu malignitate înaltă [1,4]. Actualmente toate TNE-GEP sunt considerate însă „tumori cu potenţial malign”.

În 2000, O.M.S. pe baza criteriilor anatomo-clinice, histologice a diferenţierii histomorfogenetice precum şi a indexului Ki-67 a împărţit TNE-GEP în 5 categorii: tumori endocrine bine diferenţiate, carcinom endocrin bine diferenţiat, carcinom endocrin slab diferenţiat, carcinom mixt exocrin-endocrin şi mase tumorale [1]. În 2010 clasificarea a fost revizuită şi simplificată descriindu-se doar patru categorii, în funcţie de gradingul tumoral (grade, G): tumori neuroendocrine, carcinoame neurodendocrine, carcinoame mixte adenoneuroendocrine şi leziuni hiperplazice şi preneoplazice [1, 3,4,5]. Cele două clasificări sunt prezentate în Tabelul II; pentru a evita confuziile s-a preferat şi prezentarea nomenclaturii originale în limba engleză.

Studiile genomice din TNE pancreatice au evidențiat mutații la nivelul genelor ce codifică proteinele asociate căii mTOR la 15% dintre pacienți, ceea ce face ca inhibitorii de mTOR să constituie o abordare terapeutică logică [8].. TNE au de asemenea o bună vascularizare, ceea ce face ca inhibarea factorului de creștere endotelială vasculară (VEGF) sa fie o opțiune terapeutică [9,10,11].

Tumorile neuroendocrine au o **incidenţă** în creştere, de 2-3/100.000 de locuitori, reprezentând 0,5% din totalul neoplaziilor [2]. De asemenea, se consideră că incidenţa anuală ar fi de 3-6/1.000.000 [2]. Majoritatea TNE sunt reprezentate de TNE-GEP - peste 90% [1, 2]. Dintre acestea, cele mai frecvente sunt TNE ale intestinului subţire (40%), colo-rectale (27%) şi pancreatice (TNEP) - 20% [6]; astfel se consideră că incidenţa globală a TNEP este de 4-10/1.000.000 de locuitori cu o prevalenţă de 1-2% din totalul neoplasmelor endocrine, fiind descoperite la 0,4-1,5% din

autopsiile neselectate [25]. Aparent există o creştere a incidenţei generale în ultimii ani probabil datorită progreselor în diagnostic (metode imagistice, imunhistochimice, biologie moleculară) [4, 7].

TNEP nefuncţionale reprezintă 15-70% din totalul tumorilor neuroendocrine ale pancreasului. Cu excepţia gastrinomului, aproape toate tumorile au o incidenţă uşor crescută la femei. TNEP apar la pacienţi cu vârste între 30-60 ani, fiind raportate cazuri şi la vârste extreme (nou născuţi) [1].

Tabelul II Clasificările O.M.S. a TNE-GEP [1 ,3, 5-8]

OMS 2000	OMS 2010
1. Tumori endocrine bine diferenţiate *Well-differentiated endocrine tumour (WDET)* - benigne: ≤ 2 mitoze/10hpf[1]; index Ki67 ≤ 2% - border-line: > 2 mitoze/10hpf; index ki67 2-15; prezenţa invaziei vasculare	1. Tumori neuroendocrine *Neuroendocrine tumour (NET)* G1: < 2 mitoze/10hpf şi index Ki67 ≤ 2% G2: 2-20 mitoze/10hpf sau index Ki67 3-20%
2. Carcinoame endocrine bine diferenţiate *Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)* - criterii de malignitate: tumoră infiltrantă în ţesuturile adicaente; prezenţa ganglionilor pozitivi sau a metastazelor	
3. Carcinoame endocrine slab diferenţiate / carcinoame endocrien cu celule mici *Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)* - criteriile de malignitate meţionate şi index Ki67 ≥ 15%	2. Carcinoame neuroendocrine cu celule mari sau mici *Neuroendocrine carcinoma (NEC): large cell or small cell type* G3: > 20 mitoze/10hpf sau index Ki67 > 20%
4. Carcinoame mixte exocrine-endocrine *Mixed exocrine–endocrine carcinoma (MEEC)*	3. Carcinom mixt adenoneuroendocrin *Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)*
5. Leziuni pseudotumorale *Tumour-like lesions (TLL)*	4. Leziuni hiperplastice şi preneoplazice *Hyperplastic and preneoplastic lesions*

În managementul unei TNEP există mai multe etape [6]: identificarea sindromului clinic caracteristic, - explorările de laborator cu identificarea diferiţilor markeri circulanţi [12,23, 14, 15,16], -diagnosticul imagistic (localizarea tumorii, identificarea eventualelor metastazelor, stadializare cTNM), -diagnosticul histopatologic şi mai ales imunhistochimic urmat de clasificarea (G1, G2, G3) şi stabilirea tratamentului.

Tabloul clinic variază în funcţie de tipul de hormon secretat. În cazul tumorilor secretante diagnosticul este precoce, datorită simptomelor caracteristice.. În TNEP non-funcţionale, simptomatologia este determinată doar de prezenţa tumorii, complicații sau metastaze ca în cazul prezentat. Multe TNEP, mai ales cele nesecretante, de mici dimensiuni sunt descoperite întâmplător la un examen

ecografic sau CT efectuat pentru altă patologie.

Probele de laborator uzuale sunt nespecifice în majoritatea cazurilor. Tumorile mari se asociază cu modificări ale probelor biologice în funcție de complicații. CNE produc proteine circulante care pot fi identificate prin diferite tehnici de laborator (bioassay, RIA (Radio Immuno-Assay), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), MIA (Magnetic Immuno-Assay) etc.). Aceste peptide sunt nespecifice (prezente în toate TNE) şi specifice (prezente doar în unele tipuri de TNE / TNEP). Analize biochimice non-specifice: chromogranina A este biomarkerul diagnostic de elecție pentru TNE; Ki-67 (proteină ce se găsește la nivelul nucleului celular în timpul diviziunii celulare); acidul 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA), un metabolit al serotoninei utilizat pentru diagnosticul sindromului carcinoid [2,4,13].

Investigațiile imagistice importante în precizarea diagnosticului pozitiv și aprecierea indicației terapeutice sunt necesare pentru evidențierea tumorii primare sau a metastazelor (ecografie, CT, IRM, scintigrafie etc.). IRMN-ul, CT-ul și echografia pot detecta metastazele hepatice. Scintigrafia cu analogi de somatostatină (SRS; Octreoscan®) este efectuată prin injectarea unei cantități mici de radioizotop de tip (111In-DTPA0) octreotid, (111In-pentetreotide) sau (111In-DOTA0) lanreotid, ce se leagă cu o afinitate înaltă de receptorii sst2 și sst5, doi dintre receptorii principali de somatostatină din cadrul tumorilor neuroendocrine. Această investigație oferă posibilitatea localizarii precise a tumorii. Scintigrafia este indicată pentru stadializarea tumorii și utilizată ca metodă de screening pentru detectarea metastazelor hepatice. Examenul imagistic "whole body" este efectuat pentru a identifica metastazele la distanță, prin urmare SRS este testul diagnostic de elecție pentru identificarea metastazelor [17,18]..

Diagnosticul se precizează prin examen imunhistochimic.

Chirurgia reprezintă prima opțiune de tratament cu intenție curativă, (rezecția completă a tumorii şi eventual a metastazelor), cu controlul simptomelor și limitarea progresiei tumorii. Chiar în cazul în care bolnavul prezintă metastaze hepatice chirurgia este posibilă ca în cazul prezentat. La acești pacienți, gradul de rezecție depinde de caracteristicile tumorii[19]..

Medical: pacienții ce nu sunt eligibili pentru intervenție chirugicală pot beneficia de tratament sistemic de lungă durată, atât pentru ameliorarea simptomelor cât și pentru încetinirea creșterii tumorale. Opțiunile de tratament includ analogi de somatostatină, everolimus (inhibitor de mTOR), sunitinib (inhibitor de tirozin-kinază), terapie cu radionuclizi pentru receptorii peptidici (PRRT), chimioterapie etc. [20].Acestea pot fi administrate ca terapie unică sau combinate cu alte tipuri de tratament (chirurgical de ex). Citostaticele utilizate în monoterapie de tipul fluorouracil, dacarbazina, doxorubicina sau streptozotocina nu au avut rezultate optime.Atitudinea terapeutică trebuie discutată și urmarită în echipă multidisciplinară.

Concluzii

Am prezentat un pacient tânăr, cu simptomatologie atipică, la care se descoperă o tumoră hepatică ce se dovedește a fi o metastază de TNEP.Abordul chirurgical clasic cu îndepărtarea formațiunii tumorale peripancreatice și hepatectomia pentru metastaza unică au fost urmate de o evoluție favorabilă. Bolnavul trebuie monitorizat toată viața și va primi un tratamentchimioterapic adjuvant personalizat.

Conflict de interese

Autorii nu declară conflict de interese, iar bolnavul a semnat un consimșământ informat privind operația și publicarea datelor.

Bibliografie

1. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocrine-Related Cancer 2011; 18; S1-S16
2. Florescu A.: Tumorile neuroendocrine. In Endocrinologie Clinică sub red. Cristina Preda, Brănișteanu D., Ungureanu Maria Christina, Leuștean Letiția. Editura „Gr. T. Popa” Iaşi, 2021, pp 493 - 498
3. Jensen TR, Norton AJ. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger M, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 491-616.
4. Moldovanu R. Tumorile pancreasului endocrin. Referat în cadrul tezei de doctorat. UMF Iaşi, 2004.
5. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. CA Cancer J Clin 2011; 61: 113-132.
6. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimatra DS, Kloppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In Bosman Ft, carneiro F, Hruban RH, Theise N, editors. WHO Classification of Tumors of the Digestive System, Lyon: IARC Press. 2010. p. 13-14.
7. Tomulescu V, Stănciulea O, Dima S, Herlea V, Stoica Mustafa E, Dumitraşcu T, Pechianu C, Popescu I. Managementul diagnosticului şi tratamentul chirurgical în tumorile neuroendocrine gastrointestinale. Chirurgia 2011; 106: 151-161.
8. Jensen R. Pancreatic Endocrine tumors. In, Hawkey C, Bosch J, Garcia-Tsao G, Chan FL, editors, Texbook of clinical gastroenterology and hepatology – 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 844-858.
9. Zhou CF, Ji J, Yuan F, Shi M, Zhang J, Liu BY, Zhu ZG. mTOR activation in well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective study on 34 cases. Hepatogastroenterology. 2011; 58(112): 2140-2143
10. Tachezy M, Zander H, Marx AH, Gebauer F, Rawnaq T, Kaifi JT, Sauter G, Izbicki JR, Bockhorn M. ALCAM (CD166) expression as novel prognostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumor patients. J Surg Res. 2011; 170(2): 226-232.
11. Nasir A, Helm J, Turner L, Chen DT, Strosberg J, Hafez N, Henderson-Jackson EB, Hodul P, Bui MM, Nasir NA, Hakam A, Malafa MP, Yeatman TJ, Coppola D, Kvols LK. RUNX1T1: a novel predictor of liver metastasis in primary pancreatic endocrine neoplasms. Pancreas. 2011; 40(4): 627-633.
12. Kuiper P, Hawinkels LJ, de Jonge-Muller ES, Biemond I, Lamers CB, Verspaget HW. Angiogenic markers endoglin and vascular endothelial growth factor in

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 2011; 17(2): 219-225.

13. Khan MS, Tsigani T, Rashid M, Rabouhans JS, Yu D, Luong TV, Caplin M, Meyer T. Circulating tumor cells and EpCAM expression in neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2011; 17(2): 337-345.
14. Tomita T. Cleaved caspase-3 immunocytochemical staining for pancreatic islets and pancreatic endocrine tumors: A potential marker for biological malignancy. Islets. 2010; 2(2): 82-88.
15. Rahman MM, Qian ZR, Wang EL, Yoshimoto K, Nakasono M, Sultana R, Yoshida T, Hayashi T, Haba R, Ishida M, Okabe H, Sano T. DNA methyltransferases 1, 3a, and 3b overexpression and clinical significance in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Hum Pathol. 2010; 41(8): 1069-1078.
16. O'Toole D, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Hentic O, Hammel P, Levy P, Bedossa P, Raymond E, Ruszniewski P. Molecular markers associated with response to chemotherapy in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2010; 17(4): 847-856.
17. Giammarile F, Billotey C, Lombard-Bohas C, Le Bars D, Bournaud C, Masson S, Walter T, Houzard C, Scoazec JY, Hervieu V, Vuillez JP, Cornu C, Janier M, Borson-Chazot F. 18F-FLT and 18F-FDG positron emission tomography for the imaging of advanced well-differentiated gastro-entero-pancreatic endocrine tumours. Nucl Med Commun. 2011; 32(2): 91-97.
18. Rufini V, Baum RP, Castaldi P, Treglia G, De Gaetano AM, Carreras C, Kaemmerer D, Hommann M, Hörsch D, Bonomo L, Giordano A. Role of PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors. Abdom Imaging. 2012 Mar 16. [Epub ahead of print]
19. Norton JA, Harris EJ, Chen Y, Visser BC, Poultsides GA, Kunz PC, Fisher GA, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. Arch Surg. 2011; 146(6): 724-732.
20. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28: 69–76